

Translation of Examples and Claims from WO 02/34713

(54) Title: Process For Producing B-Form Nateglinide Crystals

(Patent p.3)

Implementation Example 1

Nateglinide H-form crystals (24.5 kg) were added to ethanol (360 L) and stirred to dissolution at room temperature. After dissolution was confirmed (the mixture) was cooled to 5°C and allowed to mature at 5°C for one hour. The deposited crystals were separated and damp crystals (43.0 kg) obtained. These were dried at 45°C in a rack drier for 24 hours (water content ca. 1%) and then heated for 12 hours at 90°C to bring about a crystal transformation, when dry crystals (13.3 kg) were obtained. When these crystals were measured by DSC, the characteristic B-form peak was detected (mp ca. 130°C) but the characteristic H-form peak (mp ca. 139°C) was not detected. Hence the crystals obtained were of the B-form only and the H-form was concluded to be essentially absent.

Scope Of Patent Claims

1. A method for producing nateglinide B-form crystals essentially free of the H-form which consists of drying the damp solvate crystals of nateglinide at low temperature until the solvent has disappeared and subsequently inducing a crystal transition.
2. A method for producing nateglinide B-form crystals according to Claim 1 above, where, in the B-form crystals obtained there is no detectable H-form when measured by DSC.
3. A method for producing nateglinide B-form crystals according to Claim 1 above where the drying takes place at below 50°C.
4. A method for producing nateglinide B-form crystals according to Claim 1 above where the drying is carried out until the solvent essentially disappears.
5. A method for producing nateglinide B-form crystals according to Claim 1 above where the above mentioned solvate is the hydrate.
6. A method for producing nateglinide B-form crystals according to Claim 1 above where the crystal transformation is carried out by heating at 60 to 110°C.
7. A method for producing nateglinide B-form crystals according to Claim 1 above where both the processes of low temperature drying of the moist nateglinide crystals, and the crystal transformation are processes which can be carried out on an industrial scale.
8. A method for producing nateglinide B-form crystals containing essentially no H-form crystals, which comprises the following: the solvate crystals consisting of nateglinide hydrate, as separated on crystallization by cooling from a solution of nateglinide, are dried below a temperature of 50°C until the solvent has disappeared and the solvate essentially no longer exists, after which, by heating at 60 to 110°C a crystal transformation to the B-form is brought about.
9. A method for producing nateglinide B-form crystals according to Claim 8 above where the nateglinide B-form crystals, when measured by DSC, are crystals in which the H-form cannot be detected.

Translation of Sections on Heating from WO 02/34713

(Patent p.3, line 2)

The moist solvate crystals obtained (BS: from the cooled solution) are dried till the solvent disappears. The temperature for this will differ depending on the type and quantity of solvent, but usually lies below 60°C and preferably below 50°C. Although there is no lower limit to the temperature, it (the drying) is usually carried out at 20°C or more for economic reasons. Drying is favourably carried out at usual reduced pressure; at industrially attainable reduced pressures the drying will be complete in a short time.

Though the drying at low temperature can be continued to virtual disappearance of the solvent it is not necessary to clear it completely. Even if solvent to the extent of 5% by weight is present this is no problem because it will disappear during the crystal transformation.

By heating the dried crystals at 60 - 110°C, preferably 70 - 100°C, a crystal transformation into the B-form is brought about. Though the crystal transformation is usually favourably carried out in 0.5 to 48 hours, a period of 1 - 24 hours is most favoured.

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2002 年 5 月 2 日 (02.05.2002)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 02/34713 A1

- (51) 国際特許分類⁷: C07C 233/63, 227/42 (74) 代理人: 中村 稔, 外(NAKAMURA, Minoru et al.); 〒100-8355 東京都千代田区丸の内3丁目3番1号 新東京ビル Tokyo (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP01/09293
- (22) 国際出願日: 2001 年 10 月 23 日 (23.10.2001) (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2000-324375
2000 年 10 月 24 日 (24.10.2000) JP (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 味の素株式会社 (AJINOMOTO CO., INC.) [JP/JP]; 〒104-0031 東京都中央区京橋1丁目15番1号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 澄川通人 (SUMIKAWA, Michito) [JP/JP]. 丸尾 誠 (MARUO, Makoto) [JP/JP]. 宮崎和雄 (MIYAZAKI, Kazuo) [JP/JP]. 仁科重宏 (NISHINA, Shigehiro) [JP/JP]. 松澤由紀子 (MATSUZAWA, Yukiko) [JP/JP]; 〒510-0885 三重県四日市市大字日永1730 味の素株式会社 東海工場内 Mie (JP).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
- 2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: PROCESS FOR PRODUCING B-FORM NATEGLINIDE CRYSTAL

(54) 発明の名称: ナテグリニドB型結晶の製造方法

(57) Abstract: A process for producing B-form nateglinide crystals containing substantially no H-form crystals, which comprises the steps of drying wet crystals of a nateglinide solvate at a low temperature until the solvent disappears and then causing them to undergo a crystal transition. By this process, nateglinide crystals in the B-form only can be produced on an industrial scale.

(57) 要約:

ナテグリニドの溶媒和物湿潤結晶を低温で溶媒が消失するまで乾燥した後、結晶転移させる工程を含む実質的にH型結晶を含有しないナテグリニドB型結晶の製造方法を提供する。この方法によれば、ナテグリニドB型結晶の単一結晶を工業的規模で製造できる。

明細書

ナテグリニドB型結晶の製造方法

発明の背景

本発明は、糖尿病薬として有用なナテグリニド〔化学名：N-（トランス-4-イソプロピルシクロヘキサンカルボニル）-D-フェニルアラニン〕の製造方法に関する。さらに詳しくは、本発明は、H型結晶を実質的に含有していないナテグリニドB型結晶の製造方法に関する。

ナテグリニドは、経口投与により優れた血糖降下作用を示し、糖尿病治療薬として有用であることが知られている（特公平4-15221号公報）。

また、ナテグリニドは結晶多形を持ち、その中でH型結晶が有用であることが知られている。しかし、H型結晶を単離するためには、晶析条件を厳密に制御して注意深く晶析を行わなければならない、晶析操作の困難さに問題があった（特許第2508949号参照）。

一方、他の結晶多形の一つであるB型結晶は、晶析時に冷却晶析を行うことにより、容易に製造できるという利点がある。しかし、このB型結晶は製造段階でH型結晶に転移する可能性があり、事実、ナテグリニドの工業的スケールでの製造を行ったところ、得られたB型結晶中にはH型結晶が混入していることが判明した。医薬品として用いられるナテグリニドは、できる限り結晶多形の混入を避けることが好ましく、可能ならば単一の結晶形のみであることが最善であることから、そのB型結晶のみを含有医薬製剤を提供することができる、結晶多形の混入のないナテグリニドB型結晶の製造方法の開発が望まれていた。

発明の開示

本発明は、他の結晶形の混入がないB型のナテグリニドの結晶を工業的に製造する方法を提供することを目的とするものである。

本発明者らはナテグリニドB型結晶の有効利用を目的に研究を行ったところ、ナテグリニドの製造段階における条件を選択することにより、単一結晶形のナテグリニドB型結晶を工業的規模で製造することが可能であることを見だし、本発明に到達した。

すなわち、本発明は、ナテグリニドの溶媒和物湿潤結晶を低温で溶媒が消失するまで乾燥した後に結晶転移させることを含む実質的にH型結晶を含有しないナテグリニドB型結晶の製造方法を提供する。

本発明は、好ましくは、ナテグリニドを含有する溶液から冷却晶析によって析出して得たナテグリニドの水和物を含む溶媒和物を、50℃以下の温度で溶媒が消失して溶媒和物が実質的になくなるまで乾燥した後、60～110℃に加熱してB型結晶へ結晶転移させることを含む実質的にH型結晶を含有しないナテグリニドB型結晶の製造方法を提供する。

発明を実施するための最良の形態

本発明に用いるナテグリニドの溶媒和物の湿潤結晶としては、メタノール、エタノール又はイソプロピルアルコール等のアルコール類、酢酸メチル又は酢酸エチル等の酢酸エステル類、又は水の溶媒和物が挙げられる。ナテグリニドの溶媒和物の湿潤結晶としては、アルコール和物や水和物等が通常使用される。エタノール和物の場合、例えばナテグリニドを5重量%の濃度になるように60%エタノール水に加え、30℃付近で溶解後これを10℃以下に冷却させることにより調整することができる。

なかでも、水和物はナテグリニドのアルコール溶液、好ましくはエタノール溶液に水を加えて、10℃以下に冷却することにより晶出してくるので、これを分

離することにより容易に得ることができ好ましい。

得られた溶媒和物の湿潤結晶は、溶媒が消失するまで乾燥させる。この時の温度は結晶に付着した溶媒の種類や量により異なるが、通常60℃以下、好ましくは50℃以下である。下限の温度は特にないが、経済的な観点から通常20℃以上で行われる。乾燥は、通常減圧下で行うのが好ましく、工業的に可能な限り減圧度を上げた方が、短時間で乾燥が終了する。

低温での乾燥は、溶媒が実質的に消失するまで継続されるが、完全には消失させる必要はなく、5重量%程度の溶媒が残存していても、結晶転移時にも消失するので問題はない。

得られた乾燥結晶は、60～110℃、好ましくは70～100℃に加熱することによりB型結晶に転移させる。結晶転移は、通常0.5～48時間行うのが好ましく、より好ましくは、1～24時間である。

B型結晶中のH型結晶はDSCを用いることにより分析できる。ナテグリニドB型結晶は、DSCで測定した場合にH型結晶が検出されないのが好ましい。

湿潤状態のナテグリニド溶媒和物結晶の乾燥の場合、実験室規模の小スケールの場合には、結晶を分離した際の残存溶媒量が少なく、また乾燥器の最高減圧に達するスピードが速いので、乾燥温度を初期の段階から上げて大きな問題とはならないが、工業的なスケールで、例えば1回当たり5kg以上製造する場合、晶析液から分離した結晶中に残存する溶媒量が多く、また乾燥における最高減圧度へ到達する時間が比較的長時間要するので、本発明の方法を用いることにより、H型結晶の含有しないB型結晶を製造することが可能となった。

以下、実施例により、本発明をより具体的に説明するが、本発明はこの実施例に限定されるものではない。

実施例 1

ナテグリニドH型結晶24.5kgをエタノール360Lに加え、室温にて攪

拌し溶解させた。これに水240Lを加え、溶解していることを確認後5℃に冷却し、さらに5℃で1時間熟成させた。析出した結晶を分離し、湿結晶43.0kgを得た。これを棚段乾燥器で45℃、24時間乾燥させ(水分含量約1wt%)、さらに90℃で12時間加熱して結晶転移させて、乾燥結晶13.3kgを得た。この結晶のDSCを測定したところ、B型結晶特有のピーク(融点約130℃)が検出されたが、H型結晶特有のピーク(融点約139℃)は検出されなかった。得られた結晶はB型結晶のみで、H型結晶を実質的に含有していないと結論付けた。

比較例1

ナテグリニドH型結晶37.0kgをエタノール540Lに加え、室温にて攪拌し溶解させた。これに水360Lを加え、溶解していることを確認後5℃に冷却し、さらに5℃で1時間熟成させた。析出した結晶を分離し、湿結晶46.7kgを得た。これをコニカルドライヤーで30℃、3時間乾燥させ(水分含量約10wt%)、さらに90℃で12時間加熱して結晶転移させて、乾燥結晶25.9kgを得た。この結晶のDSCを測定したところ、B型結晶以外に、H型結晶のピークが観察された。

比較例2

ナテグリニドH型結晶37.0kgをエタノール540Lに加え、室温にて攪拌し溶解させた。これに水360Lを加え、溶解していることを確認後5℃に冷却し、さらに5℃で1時間熟成させた。析出した結晶を分離し、湿結晶44.5kgを得た。これをコニカルドライヤーで30℃、3時間乾燥させ(水分含量約10wt%)、さらに90℃で15時間加熱して結晶転移させて、乾燥B型結晶26.6kgを得た。この結晶のDSCを測定したところ、B型結晶以外に、H型結晶のピークが観察された。

本発明の条件を用いることにより、工業的規模で他の結晶型の存在しないナテ

グリニドB型結晶を製造することが可能となり、ナテグリニドB型結晶を単一ナテグリニド結晶として含有する医薬製剤を安価に提供することが可能となった。

請求の範囲

1. ナテグリニドの溶媒和物湿潤結晶を低温で溶媒が消失するまで乾燥した後に結晶転移させることを含む実質的にH型結晶を含有しないナテグリニドB型結晶の製造方法。
2. 得られたナテグリニドB型結晶が、DSCで測定した場合にH型結晶が検出されない結晶である請求項1記載のナテグリニドB型結晶の製造方法。
3. 乾燥を50℃以下の温度で行う請求項1記載のナテグリニドB型結晶の製造方法。
4. 乾燥を、実質的に溶媒が消失するまで行う請求項1記載のナテグリニドB型結晶の製造方法。
5. 前記溶媒和物湿潤結晶が水和物である請求項1記載のナテグリニドB型結晶の製造方法。
6. 結晶転移を60～110℃に加熱して行う請求項1記載のナテグリニドB型結晶の製造方法。
7. ナテグリニド溶媒和物湿潤結晶の低温乾燥と結晶転移の両工程が工業的規模で行われる工程である請求項1記載のナテグリニドB型結晶の製造方法。
8. ナテグリニドを含有する溶液から冷却晶析によって析出して得たナテグリニドの水和物を含む溶媒和物を、50℃以下の温度で溶媒が消失して溶媒和物が実質的になくなるまで乾燥した後、60～110℃に加熱してB型結晶へ結晶転移させることを含む実質的にH型結晶を含有しないナテグリニドB型結晶の製造方法。
9. 得られたナテグリニドB型結晶が、DSCで測定した場合にH型結晶が検出されない結晶である請求項8記載のナテグリニドB型結晶の製造方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/09293

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl.⁷ C07C233/63, 227/42

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ C07C233/63, 227/42

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5463116 A (Ajinomoto Co., Inc.), 31 October, 1995 (31.10.1995) & JP 5-208943 A	1-9
A	JP 63-54321 A (Ajinomoto Co., Inc.), 08 March, 1988 (08.03.1988) (Family: none)	1-9

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not

considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
21 January, 2002 (21.01.02)

Date of mailing of the international search report
29 January, 2002 (29.01.02)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP0.1/09293

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
Int. Cl⁷ C07C233/63, 227/42

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))
Int. Cl⁷ C07C233/63, 227/42

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CAPLUS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	US 5463116 A (味の素株式会社) 1995. 10. 31 & JP 5-208943 A	1-9
A	JP 63-54321 A (味の素株式会社) 1988. 03. 08 (ファミリーなし)	1-9

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

21. 01. 02

国際調査報告の発送日

29.01.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

星野 紹英 印

4H

8217

電話番号 03-3581-1101 内線 3443